Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

UNTERSUCHUNG DER FOLGEN EINES TRANSTYMPANALEN TUBENVERSCHLUSSES BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Fridolin Koneberg
aus Leutkirch

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0102

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

UNTERSUCHUNG DER FOLGEN EINES TRANSTYMPANALEN TUBENVERSCHLUSSES BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Fridolin Koneberg
aus Leutkirch

1983

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professer Dr. E. Steinbach
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 1

II. ZUR KAUSALEN PATHOGENESE DES PRIMÄREN CHOLESTEATOMS 3

III. LITERATURÜBERSICHT 8

IV. TIEREXPERIMENTELLER TEIL 14
1. Versuchstiere 14
2. Operatives Vorgehen 14
3. Histologische Aufarbeitung 16

V. ERGEBNISSE 17
1. Makroskopische Befunde 17
2. Mikroskopische Befunde 17
a) Veränderungen nach 2-wöchiger Versuchsdauer 17
b) Veränderungen nach 4-wöchiger Versuchsdauer 18
c) Veränderungen nach 6-wöchiger Versuchsdauer 20
d) Veränderungen nach 8-wöchiger Versuchsdauer 21

VI. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE 23

VII. BILDTEIL 27

VIII. DISKUSSION 33

IX. ZUSAMMENFASSUNG 36

X. LITERATURVERZEICHNIS 37

I. EINLEITUNG

Das Cholesteatom ist eine pathologisch-anatomische geschwulstartige Hohlbildung epidermaler Herkunft, umschlossen von einer balgartigen Matrix. Die Innenfläche, bestehend aus einem geschichteten Plattenepithel, umschließt zwiebelschalenartig angeordnete, abgestoßene Epidermisschuppen. Durch Zerfall der Hornmassen entsteht kristallinisches Cholesterin, wodurch sich die Bezeichnung "Cholesteatom" erklärt. (R. HERRMANN 1959)

Die Problematik um das Cholesteatom ist so alt wie die Otologie. Zur Klärung seiner Entstehung wurden im Wesentlichen drei Theorien entwickelt.

Die Theorie der embryonalen Keimversprengung wurde vertreten von MIKULICZ (1876), KÜSTER (1899), BOSTROEM (1897) und ERDHEIM (1905). Ein derartiges "Cholesteatoma verum" wird jedoch als äußerst selten angesehen. WITTMAACK, RÜEDI, SCHWARZ und SCHROER konnten trotz umfangreicher Untersuchungen von Felsenbeinen kein solches finden.

Die Ansicht, daß das Schläfenbeincholesteatom infolge einer entzündlichen Metaplasie der Mittelohrschleimhaut entstehe, wurde von GRUBER (1862) zuerst vertreten und von LUCAE (1867), v. TRÖLTSCH (1869), WENDT (1874) und A. LINK (1914) geteilt. Überzeugende histologische Beweise konnten weder von A. LINK (1914), noch von MARX (1930) erbracht werden.

Eine Metaplasie der Mittelohrschleimhaut, hervorgerufen durch ein Cholesteringranulom wird von SIMPSON (1954) und TUMARKIN (1958) für möglich gehalten.

Die dritte Theorie, die Theorie der Epidermisimmigration, gründet sich auf klinische Beobachtungen und die histologische Forschung. HABERMANN (1889) und BEZOLD (1890) konnten den Weg der eindringenden Epidermis und damit die Identität von Gehörgangsepithel und Mittelohrcholesteatomen erstmals histologisch belegen. Die Mittelohrcholesteatome wurden zurückgeführt auf eine entzündlich bedingte Einwanderung der Gehörgangsepidermis in die Paukenhöhle durch einen so gut wie immer randständigen, im hinteren-oberen Abschnitt der Pars tensa gelegenen Defekt im Trommelfell.

Es zeigten sich jedoch Fälle von Mittelohrcholesteatomen bei intaktem Trommelfell oder bei nur kleiner Perforation im Shrapnellbereich. MANASSE, WITTMAACK, ALBRECHT und STEURER konnten auch bei diesen Cholesteatomen die Kontinuität mit der Gehörgangsepidermis oder dem Shrapnellepithel histologisch nachweisen.
Seit dieser Zeit fand die Immigrationslehre die breiteste Anerkennung.

II. ZUR KAUSALEN PATHOGENESE DES PRIMÄREN CHOLESTEATOMS

Folgende kausalpathogenetische Faktoren für das primäre Cholesteatom werden in der deutschen Literatur diskutiert.

1.) Das Verhalten der Gehörgangsepidermis

Schon um die Jahrhundertwende war HABERMANN und BEZOLD das zapfenförmige Tiefenwachstum der Gehörgangsepidermis aufgefallen, vor allem in der Umgebung von Trommelfellperforationen. MANASSE hat diese Beobachtungen histologisch bestätigt. POLITZER stellte ein intensives Epithelwachstum in Richtung auf die Shrapnellmembran fest.
Andere Autoren wie EIGLER, HELLMANN, LANGE, SCHROER und RUTTIN haben sich mit diesem Gehörgangsepithel befaßt. Ihnen war aufgefallen, daß das Tiefenwachstum immer von einem bestimmten Bezirk, der hinteren oberen Gehörgangswand, ausgeht. LANGE bezeichnet den Winkel zwischen Trommelfell und Gehörgang als "papilläre Randzone". Das "atypische Epithelwachstum", das zapfenförmige Einwuchern des Epithels in das daruntergelgene Bindegewebe und die Bildung von Cysten und Hohlräumen gibt für LANGE den Ausschlag in der Cholesteatomgenese. Cholesteatomträger sind für ihn "epidermisstarke Menschen". W. ALBRECHT spricht von einer zuweilen "hemmungslosen Energie" des Epithels.
Für LINK und KAUFMANN kommt dem sog. Cutisstreifen des Gehörganges aufgrund seines Hautcharakters eine besondere Bedeutung für die Cholesteatomgenese zu.
Für EIGLER und FLEISCHER liegt in der Pneumatisationspotenz der Gehörgangsepidermis der Schlüssel zur Cholesteatomgenese. Für sie gibt es ein ektodermales und ein entodermales Pneumatisationsprinzip. Das ektodermale wird dargestellt durch den sekundären äußeren Gehörgang, der im 7. Fetalmonat durch die Hohlraumbildung eines bis dahin soliden Epithelstranges entsteht. Diese Fähigkeit der Gehörgangsepidermis zur Zapfen- und Hohlraumbildung erhalte sich zeitlebens.

Das von der Mittelohrschleimhaut ausgehende entodermale Pneumatisationsprinzip äußert sich in der Pneumatisation der Pauke und des Warzenfortsatzes. Im Bereich der Membrana flaccida berühren sich beide unmittelbar und stehen normalerweise im Gleichgewicht. Ist die entodermale Pneumatisation gehemmt, so ist eine "überschießende Raumbildung" (FLEISCHER), d.h. eine "Wiedererwachende ektodermale Pneumatisationspotenz" (EIGLER) und somit eine Cholesteatombildung möglich.
Somit ist bereits ein weiterer, für die kausale Pathogenese wichtiger Punkt angesprochen.

2.) Die Pneumatisationsverhältnisse und die hyperplastische Mittelohrschleimhaut

Das morphologische Substrat einer gehemmten Pneumatisationsfähigkeit ist ein mehr oder weniger kompakter Warzenfortsatz. Nach Statistiken von W. ALBRECHT, M. SCHWARZ und O. STEURER ist bei 95% bis 98% der Träger eines primären Cholesteatoms eine Pneumatisationshemmung des Warzenfortsatzes gegeben, und in mehr als 85% dieser Fälle liegt eine hyperplastische Mittelohrschleimhaut vor.
Nach M. SCHWARZ kann man drei verschiedene Mittelohrschleimhauttypen unterscheiden: die normo-, hyper- und hypoplastische Schleimhaut.
Die normoplastische Schleimhaut besteht aus einer flachkubischen, einreihigen Epithelschicht und aus einer schmalen, locker-fibrillären, ausdifferenzierten Bindegewebsschicht. Da diese Schleimhaut selten erkrankt, und eine Infektion rasch ausheilt, gilt sie als biologisch hochwertig. Ganz im Gegensatz hierzu gilt die hyperplastische Schleimhaut als biologisch minderwertig. Sie zeigt eine starke Anfälligkeit für Infekte, reagiert mit einer chronisch-hypertrophischen Entzündung und hat eine geringe Heilungstendenz.
Morphologisch zeigt sich der Unterschied in der Schichtdicke und im Aufbau des Bindegewebes. Es ist locker, weitmaschig, fibrillenarm und ähnelt somit dem embryonalen Bindegewebe.

Während WITTMAACK die hyperplastische Schleimhaut als Folge einer Säuglingsotitis ansah, konnte M. SCHWARZ durch seine erbbiologischen Untersuchungen zeigen, daß sie anlagebedingt ist. Er spricht von einer "individuellen Disposition". Liegt eine Pneumatisationshemmung und eine hyperplastische Mittelohrschleimhaut vor, so hat dies zur Folge, daß die bei den Neugeborenen vorhandenen Reste von embryonalem Bindegewebe im Prussak'schem Raum sich im Laufe der Jahre nicht zurückbilden. Der Zusammenhang zwischen dem Bindegewebspolster und der Genese eines primären Cholesteatoms besteht nun darin, daß das lockere, gefäßreiche Bindegewebe einen idealen "Nährboden" für das Einwachsen des Plattenepithels darstellt. Nach BERBERICH, DÖDERLEIN und SCHWARZ wirkt es ausgesprochen wachstumsfördernd auf das Epithel und bedingt eine verstärkte Proliferation und Desquamation. Die Tatsache, daß dieses Bindegewebe fast immer entzündlich verändert ist, hat zu der Streitfrage geführt, ob es sich tatsächlich um ein primäres embryonales Gewebe, oder um ein sekundäres, entzündlich bedingtes handelt (DÖDERLEIN, LANGE). Sehr wahrscheinlich besteht eine Kombination von beidem (W. ALBRECHT, M. SCHWARZ).

RÜEDI bezeichnet die Bindegewebspolster des Prussak'schen Raumes als "mesenchymale Grundlage" für das Einwachsen des Plattenepithels; O. STEURER spricht von einer "lokalanatomischen Disposition".

Nach Auffassung vieler Autoren (BEZOLD, LÜSCHER, SCHWARZ, WITTMAACK usw.) steht die Shrapnelleinsenkung in engem Zusammenhang mit dem Bindegewebspolster des Prussak'schen Raumes und der Pathogenese des primären Cholesteatoms.

B. EPPERLEIN konnte diese Vermutung durch eine klinische Untersuchung untermauern. Eine Shrapnelleinsenkung bedeutet, daß die Membrana flaccida mit den Wänden des Prussak'schen Raumes ganz oder teilweise unlösbar verwachsen ist.

Nach M. SCHWARZ kann eine Einsenkung der Shrapnellmembran folgende Ursachen haben:

a) Sie kann angeboren sein.

b) Mit dem Reifungsprozeß des Bindegewebes im Körper erfolgt eine Umwandlung in festeres Bindegewebe. Dies bedeutet eine Schrumpfung, die sich auf das im Prussak'schen Raum verbliebene embryonale Schleimhautpolster auswirkt.

c) Infolge einer chronisch-proliferativen Otitis media bildet sich ein sekundäres, entzündlich entstandenes Schleimhautpolster. Dies wandelt sich narbig um und bewirkt die Einsenkung.

d) Durch aktives Einwachsen von Coriumpapillen in zurückgebliebene embryonale oder neugebildete Bindegewebspolster des Prussak'schen Raumes, kommt es zu einer auf dem Einwucherungsprozeß beruhenden Schrumpfung des Füllgewebes.

e) Die Schleimhaut der Tuba Eustachii ist vom selben konstitutionellen Faktor abhängig wie die Mittelohrschleimhaut. Infolge häufiger entzündlicher Schwellungen der hyperplastischen Schleimhaut kommt es zu wiederholten Tubenverschlüssen. Dadurch entwickelt sich ein Unterdruck im Mittelohr, und es entsteht eine blindsackförmige Einstülpung der Shrapnellmembran, dem nachgiebigsten Teil des Trommelfelles, in den Recessus epitympanicus (BEZOLD, SCHEIBE, SCHOETZ, WALB, WITTMAACK) Nach abgeheiltem Tubenverschluß bleibt die Einsenkung bestehen. Das Vacuum als alleinige Ursache lehnt LANGE ab. Seiner Meinung nach ist ein chronisch-entzündlicher Reiz für eine Verklebung der Shrapnellmembran mit dem Prussak'schen Raum notwendig. Aufgrund der engen lokalen Verhältnisse des Prussak'schen Raumes können sich die abgeschuppten Hornlamellen leicht ansammeln - es entsteht eine Perlgeschwulst, die sich ständig vergrößert. Hier bedingt die orthisch-repetierende Regeneration des Plattenepithels das Wachstum des zunächst trockenen Cholesteatoms (WITTMAACK). Eine Entzündung ist nicht erforderlich.

Wie aus der äußerst umfangreichen Literatur zur Pathogenese des Cholesteatoms hervorgeht, kommt außer den besprochenen Faktoren, dem Verhalten der Epidermis und der hyperplastischen Mittelohrschleimhaut, einem auslösenden Reiz eine entscheidende Bedeutung zu. Nach ältester und herkömmlicher Ansicht ist die Entzündung die unbedingte Voraussetzung einer Cholesteatomentwicklung (W. ALBRECHT, BERBERICH, HABERMANN, MANASSE, UFFENORDE, M. SCHWARZ, STEURER).
Für WITTMAACK war ein wiederholt auftretender Unterdruck im Mittelohr entscheidend.
EIGLER nimmt eine Noxe unbekannter exogener oder endogener Natur als auslösend an.
Für SCHROER scheint diese Frage noch nicht bis ins letzte geklärt.
In der Ansicht, daß es sich um eine Reizfolge chronischer Art handeln muß, stimmen die meisten Autoren überein (W. ALBRECHT, LANGE, R. LINK, NIENHUIS, SCHROER).

Gegenstand dieser Arbeit ist es im Tierexperiment die Bedeutung einer Mittelohrventilationsstörung für die Pathogenese des primären Cholesteatoms zu untersuchen. Um einen Fremdkörperreiz und eine Entzündung möglichst auszuschließen, wurde autologes Muskelgewebe auf transtympanalem Wege in das tympanale Tubenostium implantiert.

III. LITERATURÜBERSICHT

Die Erforschung der Pathogenese der Mittelohrcholesteatome wurde durch die verschiedensten Tierexperimente einen großen Schritt vorangebracht.

So hat BERBERICH (1929) an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen Cholesteatome zu erzeugen versucht. Er brachte heißen und kalten Teer auf die Gehörgangshaut und das intakte, sowie bei einigen Tieren parazentesierte Trommelfell. Mittels heißem Teer ließen sich immer Cholesteatome, mittels kaltem nur nach vorausgegangener Parazentese provozieren. Vor allem in Trommelfellnähe zeigte sich eine sehr starke Epithelproliferation in Form von balken- und zapfenartigen Strängen. In einem Fall drang das Epithel durch das intakte Trommelfell in die Mittelohrschleimhaut.

Die Bedeutung eines intensiven chronischen Reizes für die Cholesteatomentstehung geht für BERBERICH daraus hervor, daß trotz Parazentese es nicht gelingt durch andere Mittel, wie z.B. Granugenol und Scharlachrotöl ein Cholesteatom hervorzurufen. Voraussetzung für das Einwachsen und die Ausdehnung des Plattenepithels ins Mittelohr ist für ihn eine hyperplastische Schleimhaut, wobei sich das Plattenepithel unter dem Zylinderepithel der Schleimhaut flächenartig und zapfenartig ausbreitet. Die Resorptionsprozesse am Knochen entstehen durch das Vordringen des gefäßreichen, entzündlichen infiltrierten submukösen Bindegewebes.

TADAKI (1932) spritzte Steinkohlenteer in die Bulla von Kaninchen. Die Folge war eine chronische, proliferative Entzündung der Schleimhaut. Cholesteatome entstanden im Trommelfell und in den trommelfellnahen Teilen der Gehörgangshaut.

HOSHIYA (1935) spritzte 700 Mäusen und 20 Kaninchen Steinkohlenteer, Olivenöl und Fityrolum absolutum mehrmals in den äußeren Gehörgang oder durch das Trommelfell ins Mittelohr. Bei den Versuchstieren mit einer randständig angelegten Trommelfellperforation kam es zum Eindringen des Plattenepithels ins Mittelohr und zur Ausbildung typischer

Cholesteatome. Die Mittelohrschleimhaut war bei allen Tieren hyperplastisch verändert.
Entgegen der Ansicht von BERBERICH und LANGE sah HOSHIYA in der Trommelfellperforation eine Voraussetzung für die Entstehung eines Mittelohrcholesteatoms.
1936 implantierte NOGUCHI bei Kaninchen das Gehörgangsepithel in die Pauke. Die Folge war eine eitrige Otitis media cholesteatosa. Für pathogenetisch bedeutsam hielt er die chronische Eiterung.
Mit Olivenöl und einer Lösung von 3/4 Benzpyren-Olivenöl provozierte OTHA (1940) im Tierversuch Gehörgangs- und Mittelohrcholesteatome und blastomatöse Veränderungen wie Epitheliome und Papillome.
FRIEDMANN (1955) infizierte das Mittelohr von 266 Meerschweinchen mit verschiedenen Bakterienstämmen. Bei foudroyant verlaufender Otitis media kam es bei einem Teil der Tiere zur Schleimhaut- und Knochendestruktion und zum Tode infolge einer Meningitis. Bei chronischem Verlauf der Mittelohrentzündung zeigte sich eine periostale Knochenneubildung, teilweise bis zur Obliteration der Paukenhöhle. Die trommelfellnahe Gehörgangshaut proliferierte in typischer Weise. Bei den Tieren mit Trommelfelldefekten kam es zur Epitheleinwanderung und Cholesteatombildung.
1957 führte SCHROER eine Untersuchung in drei Serien an insgesamt 18 Kaninchen durch. Er träufelte den Tieren ein Gemisch aus Benzpyren und Paraffin oder Crotonöl, Aceton und Olivenöl zur Ausübung eines chronischen Reizes auf die Gehörgangsepidermis. Bei der ersten Serie ließ er das Trommelfell intakt, bei der zweiten setzte er eine zentrale Perforation, bei der dritten einen randständigen Defekt. 5 Tieren verödete er mittels Kauterisation das pharyngeale Tubenostium. Das Trommelfell ließ er bei diesen Tieren intakt.
Nach 9 Monaten fanden sich bei der 1. Versuchsserie starke Proliferationsvorgänge mit ausgeprägter Hyperkeratose an der Trommelfellepidermis, sowie intraepidermale, mit verhornten Epithelien angefüllte kleinere Cysten in der Gehörgangshaut. Bei der 2. Versuchsserie (15 Monate) waren die

Mittelohrschleimhäute stark hyperplastisch. Bei keinem Tier drang das Gehörgangsepithel in die Pauke ein.
Bei den Kaninchen der 3. Versuchsserie wucherte die Gehörgangsepidermis im gesamten Bereich des Trommelfellansatzes zapfenartig in die hyperplastische und chronisch entzündete Schleimhaut der Pauke. In den tieferen Partien des lockeren Schleimhautbindegewebes befanden sich zahlreiche Epitheleinseln.
Die Versuchstiere mit verödeter Tube (16 Monate) zeigten eine leichte Schleimhauthyperplasie mit verdichteten Bindegewebspolstern im Recessus epitympanicus. Bei 2 Tieren war das Trommelfell vollkommen zerstört. In der stärker hyperplastischen Schleimhaut des Kuppelraumes fanden sich Cholesteatome.
Nach SCHROERS Beobachtungen beschränkte sich der ausgelöste Wachstumsprozeß auf einen trommelfellnahen, sich über den gesamten Trommelfellansatz erstreckenden Saum.
Ein Einwachsen in die Mittelohrräume erfolgte jedoch nur dann, wenn die Paukenschleimhaut locker und hyperplastisch war. Für ihn stellt das Cholesteatom des Mittelohrs eine irreversible Neubildung mit einem autonomen Wachstum dar, die die Entwicklungspotenzen des Muttergewebes verwirklicht. Die trommelfellnahe Gehörgangshaut entstammt der sogenannten Gehörgangsplatte, an deren Randbezirke sich während der gesamten Fetalzeit Epithelaussprossungsvorgänge und Hohlraumbildungen abspielen. Diese endogenen Potenzen können durch äußere Noxen, wie z. B. Entzündungen, Traumen, chemische Reize usw. verstärkt zur Entfaltung gebracht werden.
1962 konnte SCHROER durch Versuche an Meerschweinchen zeigen, daß das Plattenepithel der trommelfellnahen Gehörgangsabschnitte das intakte Trommelfell durchwandern kann. Um eine Entzündung der Paukenschleimhaut zu erzielen, brachte er steriles Talkum in die Bulla. Bei einigen Tieren wurde die trommelfellnahe Gehörgangshaut zusätzlich mit 3/4 Benzpyren gereizt.

Für LINK (1952) hat der sogenannte "Cutis-Streifen", ein vom Knochen leicht ablösbarer Hautstreifen am Gehörgangsdach, eine große Bedeutung für die Cholesteatomgenese.

KAUFMANN (1959) untermauerte diese These durch einen Versuch an 50 Meerschweinchen in eindrucksvoller Weise. Bei allen Tieren wurde ein epitympanaler Trommelfelldefekt gesetzt. Nach Reizung der Gehörgangshaut und des Trommelfelles mit 3%-igem 3/4 Benzpyren waren bei allen Tieren mit erhaltenem Cutisstreifen Cholesteatome aufgetreten.
Bei entferntem Cutisstreifen zeigten sich nur in 5 Fällen Cholesteatome.
RÜEDI (1960) setzte bei Meerschweinchen mit einem Talkum-Fibringemisch an der Innenseite der intakten Trommelfellmembran einen milden Fremdkörperreiz. Nach 28 Tagen Versuchsdauer zeigte sich bei der histologischen Untersuchung eine Wucherung der Basalzellen der Trommelfellepidermis in ein im Mittelohr neugebildetes Granulationsgewebe. Das Trommelfell der Tiere blieb intakt. RÜEDI schloß sich aber der Vermutung W. LANGE's (1952) an, daß das hinter dem Trommelfell entstandene Cholesteatom sekundär zum Gehörgang durchbrechen kann.
Seit 1976 werden an der Tübinger Univ.HNO-Klinik unter der Leitung von E. STEINBACH Tierversuche zur Cholesteatomgenese durchgeführt. 1976 provozierte J. BAYER durch chronische Reizung des äußeren Gehörganges mit 0,1n NaCl und 0,1n HCl, sowie durch operativen Verschluß desselben, bei Kaninchen Gehörgangs- (16,7%) und Attikcholesteatome (42,6%).

G. GRÜNINGER (1977) fand nach Reizung der Gehörgangshaut von Kaninchen mit Marbagelan, Tris/HCl-Puffer und Histoacryl Cholesteatome in der lateralen Attikwand, in der Gehörgangshaut, innerhalb des Trommelfelles und im Mittelohr.

Nachdem BAYER und GRÜNINGER die von EIGLER, LINK und RÜEDI vermutete besondere Vitalität der hinteren oberen Gehörgangshaut im Tierexperiment nachweisen konnten, untersuchte H. J. HOLLAND (1978) zum Vergleich das Verhalten der Epidermis am vorderen Gehörgangstrommelfellwinkel. Ein von dieser Region

ausgehendes Cholesteatom ließ sich durch Einlage von Marbagelan, Histoacryl und Talkum nicht provozieren.

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von den vorausgegangenen dadurch, daß zur Erzeugung von Cholesteatomen keinerlei Reizsubstanzen verwendet wurden. Allein die Folgen einer experimentell bewirkten Ventilationsstörung, bzw. die Folgen des damit verbundenen operativen Eingriffes sollten untersucht werden. Im folgenden Abschnitt soll noch kurz auf tierexperimentelle Arbeiten mit einem Tubenverschluß eingegangen werden.

Karl BECK (1919/20) verschloß bei 17 Hunden das pharyngeale Tubenostium durch Verätzen mit Trichloressigsäure, Verschorfung mit dem Galvanokauter bzw. durch Einführen eines Holzbolzen in die knorpelige Tube. Nach seinen Angaben war es ihm nur bei einem Tier gelungen, das Tubenlumen für einen längeren Zeitraum (80 Tage) verschlossen zu halten. Bei diesem Tier fanden sich eitrige Massen in den Mittelohrräumen. Die Schleimhaut war stark geschwollen und wies subepitheliale Rundzellinfiltrate auf. Neugebildeter Knochen ragte zackenförmig in die Bulla. Das Trommelfell zeigte nur an der Schleimhautseite entzündliche Veränderungen. Cholesteatome bzw. eine Epithelproliferation der Gehörgangshaut konnte er nicht finden.

G. CLAUS (1930) war bei seinem Versuch bei Hunden die Tube zu verschließen etwas mehr Erfolg beschieden. Bei 3 von 23 Tieren war es ihm gelungen einen vollständigen Tubenverschluß operativ herbeizuführen. Die Folge war eine eitrige Otitis media.

L. HOLMGREN (1940) verschloß bei 14 Hunden das pharyngeale Tubenostium hermetisch. Bei 6 Tieren entwickelte sich nach einem Zeitraum von 6 - 39 Tagen ein meßbarer Unterdruck im Mittelohr. In der Bulla fand sich eine geringe Menge gelblichen, dickflüssigen Transsudates. Die mikroskopische Untersuchung der Bullaschleimhaut ergab keine pathologische Veränderung. 6 weitere Tiere, die keinen meßbaren Unterdruck im Mittelohr entwickelt hatten, zeigten eine chronische, teils eitrige Otitis media.

1970 untersuchte G. PROUD die Folgen eines Tubenverschlusses an 29 Katzen. Er unterband die Tube nach operativer Freilegung mit einem Seidenfaden. Bei 5 Tieren wurde gleichzeitig eine Myringotomie durchgeführt.
Die Tiere mit verschlossener Tube und intaktem Trommelfell zeigten eine ödematös verdickte Mittelohrschleimhaut und eine Flüssigkeitsansammlung. Das Ergußmedium wurde mit zunehmender Versuchsdauer dicker und leimartig.
1975 untersuchte W. ARNOLD die Reaktion der Mittelohrschleimhaut auf einen Tubenverschluß. Er verödete bei 24 Meerschweinchen mit einem Thermokauter das pharyngeale Tubenostium. Die Tiere wurden anschließend nach 10, 16, 20, 24 und 48 Stunden, sowie nach 3, 6, 8 und 14 Tagen getötet. Die lichtmikroskopischen und ultrastrukturellen Untersuchungen ergaben, daß sich in fast allen Bereichen des Mittelohres ein neuartiges epitheliales Gefüge ausgebildet hatte. Bereits nach 48-stündigem Tubenverschluß fanden sich ausgedehnte inselförmige Areale eines hochprismatischen, kinozilientragenden und schleimproduzierenden Epithels, und im Lumen der Paukenhöhle lag über dem Epithel ein zarter Schleimfilm. Nach 8 bis 14 Tagen sah man in allen Schleimhautbereichen des Mittelohres ein gleichförmiges Epithelmuster: hochprismatische, kinozilientragende Zellen, dazwischen seröse und muköse Schleimzellen. Der vormals weitmaschige, flüssigkeitsgefüllte subepitheliale Raum hatte eine sehr starke Zunahme an kollagenen Fasern erfahren. Insgesamt war der subepitheliale Raum um ein Vielfaches seiner ursprünglichen Breite erweitert.

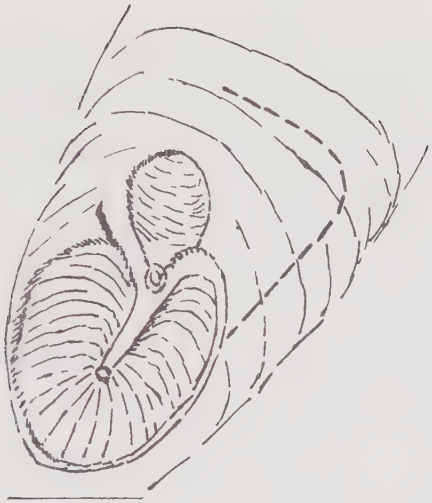
IV. TIEREXPERIMENTELLER TEIL

1. Versuchstiere

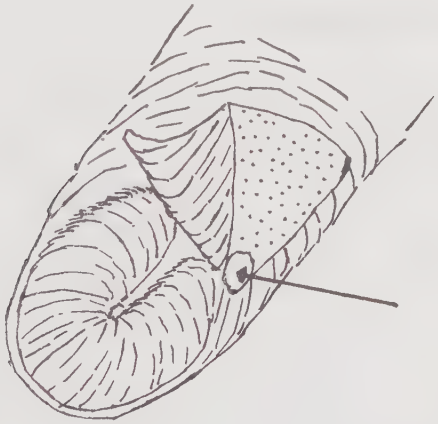
Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt, da bei diesen Tieren der histologische Aufbau der Gehörgangshaut, des Trommelfelles und der Mittelohrschleimhaut keine wesentliche Unterschiede zum Menschen zeigt.
Die 32 Kaninchen wogen durchschnittlich 3-4 kg. Operiert wurden Tiere beiderlei Geschlechts mit entzündungsfreiem äußerem Gehörgang und reizlos geschlossenem Trommelfell. Es wurde ausschließlich am rechten Ohr operiert.
Die Tiere erholten sich sehr schnell von der Operation und verhielten sich bis auf 2 Ausnahmen normal. 2 Tiere mußten vorzeitig geschlachtet werden, da sie offensichtlich die räumliche Orientierung verloren hatten und sich ständig wälzten.

2. Operatives Vorgehen

Die Narkose der Tiere erfolgte durch Injektion von ca. 20 mg/kg Körpergewicht Evipan-Na^{R} in die laterale Ohrmuschelvene und wurde mit Äthertropf-Narkose fortgesetzt.
Das Operationsgebiet wurde gründlich rasiert und mit Wasser gereinigt und mit 3 ccm 0,5%ig Xylocain mit Adrenalinzusatz 1:250.000 anästhesiert.
Ein ca. 4 cm langer cutaner Schnitt wurde retroaurikulär in Ohrlöffellängsrichtung über dem zuvor palpierten Übergang von knorpeligem zum knöchernen Anteil des äußeren Gehörgangs gelegt. Derselbe wurde durch stumpfe Präparation dargestellt, wodurch Blutungen im wesentlichen vermieden werden konnten.



--- Schnittführung für meatalen Lappen



⟶ abgelöster Gehörgangshautlappen und Zugang zum Mittelohr

Der knorpelige Gehörgang wurde am Übergang zum knöchernen Anteil durch einen bogenförmigen Schnitt eröffnet. Nach einer Osteotomie und Aufspreizen des eröffneten knorpelig-knöchernen Gehörganges mit einem Wundsperrer erhielt man einen Aufblick auf den hinteren oberen Trommelfellrand in einem Winkel von ca. 70°.
In diesem Bereich wurde ein L-förmiger meataler Gehörgangshautlappen vom Knochen abgelöst bis zum Anulus fibrosus des Trommelfells. Durch Lösen des Anulus fibrocartilagineus hinten oben über eine Strecke von ca. 3 mm und abtragen des Knochens ohne das Trommelfell zu beschädigen, bestand ein ca. 3 mm^2 großer Zugang zum Mittelohr. Durch diese Öffnung war unter dem Operationsmikroskop bei guter Beleuchtung das Tubenostium zu erkennen. Dieses wurde mit autologem Muskelgewebe mittels Sonde bzw. Gabel zugestopft. Der meatale Lappen wurde reponiert, evtl. durch autologes Gewebe unterfüttert. Der knorpelige Gehörgang, die darüberliegende Muskelschicht und die Haut wurden mit 3 x 0 Catgut fest vernäht.
Auf eine Antibiotikagabe wurde verzichtet.

3. Histologische Aufarbeitung

Die Versuchsdauer betrug bei den Tieren 2, 4, 6 und 8 Wochen. Nach Tötung und Dekapitierung der Tiere wurde die Bulla mit einem Teil des äußeren Gehörganges und des Innenohres herauspräpariert und in 5%iger Formalinlösung 3 Tage lang fixiert. In AeDTA (Äthylendiamintetraessigsäure) wurden die Präparate durch Ionenaustausch 12 Wochen bei 37° C entkalkt.
Nach Festlegung der Schnittebene wurden die Präparate in aufsteigender Alkoholreihe, Methylbenzoat und Benzol entwässert und in Paraplast eingebettet.
Von jedem Ohr wurden mindestens 70 Schnitte angefertigt, in drei Stufen mit einem Abstand von 40 µ und einer vierten Stufe in einem Abstand von ca. 400 µ. Die Präparate wurden mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt.

V. ERGEBNISSE

1. Makroskopische Befunde

Von den 29 operierten Ohren zeigten 13 eine verdickte, faltige Gehörgangshaut. Bei 2 Ohren war das Trommelfell defekt. In 2 Fällen war die Bulla vollständig mit Eiter angefüllt, in einem Fall mit einer bräunlichen, zähflüssigen Masse.

2. Mikroskopische Befunde

a) Veränderungen 2 Wochen nach Verlegung des tympanalen Tubenostiums.

Alle 6 Tiere dieser Gruppe zeigen eine deutlich verdickte Gehörgangshaut. Die hyperplastische Reaktion betrifft das Epithel wie die Submucosa. Die Oberfläche des Epithels ist sehr unregelmäßig und faltig. Die Epithelzapfen unterschiedlicher Dicke und Länge dringen in die Submucosa vor und zeigen vereinzelt bereits eine Hohlraumbildung. Mit einer Ausnahme finden sich bei allen Tieren in der Submucosa bzw. intraepithelialgelegene kleine Cholesteatomperlen. Die Submucosa ist teils weitmaschig, mit zahlreichen Gefäßen durchsetzt, mit stellenweise schütteren Infiltraten, teils dicht fibrös. Umschriebene Resorptionslakunen im angrenzenden Knochen sind nachweisbar.
Das Trommelfell ist bei allen Tieren intakt und im Bereich der Pars tensa unverändert. Die Pars flaccida zeigt bei 5 Tieren eine enorme Verbreiterung, bei 1 Tier eine tiefe Einziehung. Zwischen Epidermis und Schleimhaut schiebt sich äußerst kapillarreiches Granulationsgewebe. (Abb. 1)
Bei Tier 97 wölbt sich das Gewebe hernienartig in den Prussak'schen Raum vor und geht im Recessus epitympanicus in die hyperplastische Schleimhaut über. Die Epithelzapfen der hinteren oberen Gehörgangshaut dringen nicht senkrecht in die Tiefe, sondern wachsen fast parallel zur knöchernen Atticwand in Richtung auf das eben beschriebene Granulationsgewebe.

Präparat 100 zeigt ein beginnendes Cholesteatom im Shrapnellbereich.

Bei allen Tieren ist die laterale Atticwand stark verbreitert. Bei Tier 95 und 98 liegen kleine Cholesteatomperlen in der lockeren Bindegewebsschicht. Bei diesen Tieren wird der knöcherne Teil der lateralen Atticwand durch Osteoklasten infiltriert und abgebaut.
Die Schleimhaut des Recessus epitympanicus und der Bulla ist hyperplastisch. Das weitmaschige, lockere, ödematös durchtränkte Bindegewebe zeigt vor allem im Bereich der Bulla zahlreiche weitgestellte, zum Teil prall gefüllte Gefäße auf. Das Epithel ist kubisch, ein- oder mehrschichtig. In der Nähe des tympanalen Tubenostiums geht es über in mehrreihiges, zylindrisches Flimmerepithel mit vereinzelten Becherzellen.
Das in das Tubenostium eingebrachte Muskelgewebe ist mit wenigen Rundzellen und Makrophagen durchsetzt.

b) Veränderungen 4 Wochen nach Verlegung des tympanalen Tubenostiums.

Bei 3 von 7 Tieren zeigt sich eine Gehörgangshaut von normaler Beschaffenheit. Bei 4 Tieren ist sie massiv verbreitert. Die Breitenzunahme wird vor allem durch die Epithelschicht verursacht, die tief in das Bindegewebe vordringende Epithelzapfen und lange, ins Gehörgangslumen ragende Zotten aufweist. Das subepitheliale Bindegewebe erscheint auf eine dünne Schicht zwischen Epithel und Knochen reduziert zu sein.

Bei Tier 92 ist es von Entzündungszellen dicht infiltriert. Intraepithelial bzw. subepitheliale Gehörgangscholesteatome finden sich in 4 Fällen. Eine Knochenarrosion zeigt sich nur in der Peripherie der größten Cholesteatomperlen.
Die Pars tensa des Trommelfelles ist bei 2 Tieren verbreitert.

Bei Tier 74 weist die Epidermisschicht eine extreme Proliferation auf. Ein riesiges Tensacholesteatom drängt das Trommelfell hernienartig ins Mittelohr vor. Die Membrana propria scheint es nicht durchdringen zu können. Sie liegt, an der Mittelohrseite überzogen von einem intakten, einschichtigen,

kubischen Epithel der Cholesteatommatrix an. Die Shrapnellmembran wölbt sich weit in den Prussak'schen Raum vor, liegt dem Hammerkopf aber nicht an. Zwischen den Epithelblättern findet sich ein breites Granulationsgewebspolster, in das sich die Epithelzapfen vorschieben. Eine Cholesteatomperle schiebt sich am Gehörknöchelchen vorbei in den Recessus epitympanicus. Im Recessus finden sich Spuren von Transsudat.

Bei Tier 92 ist die Membrana propria aufgelockert, verbreitert und von Rundzellen im Sinne einer Myringitis durchsetzt.

Die laterale Atticwand und der Shrapnellbereich weist bei 4 Tieren eine starke Epithelproliferation auf. Die Epithelzapfen senken sich in das zwischen den Epithelblättern reichlich vorhandene, gefäßreiche Granulationsgewebe. Hier finden sich bei insgesamt 3 Tieren dieser Gruppe bereits verschieden große Cholesteatomperlen. Der knöcherne Anteil der Atticwand zeigt in 2 Fällen deutliche Arrosionen.

Bei Tier 74 scheint die Wand einer umschriebenen Stelle vom Bindegewebe bereits durchbohrt zu sein.

Die Schleimhaut des Recessus epitympanicus ist bei 4 Tieren hyperplastisch und bei 2 Tieren entzündlich verändert.

Bei Tier 74 erfüllt die Schleimhaut annähernd das gesamte Lumen oberhalb des Hammerkopfes. Das kollagenfaserarme Bindegewebe ist reichlich durchsetzt mit Rundzellen. Die zahlreichen Blutgefäße sind prall mit Erythrozyten gefüllt. In einer umschriebenen knochennahen Stelle liegen sie massiv verdichtet im Bindegewebe. Ein langer rundzellig durchsetzter Bindegewebsstrang dringt weit in den Knochen in Richtung Schädelbasis vor. Die Knochenmarkräume sind auffällig erweitert.

Die Bullaschleimhaut ist bei 6 Tieren hyperplastisch verändert. Die Lamina epithelialis zeigt ein mehrschichtiges Epithel. Die verbreiterte Submucosa ist teils mit dichten Kollagenfasern durchsetzt, teils locker, weitmaschig und gefäßreich. Hochprismatisches Flimmerepithel findet sich in der Regel nur in der Nähe des Tubenostiums.

Bei 2 Tieren dieser Gruppe war die Bullaschleimhaut entzündet. Bei Tier 48 zeigen sich umschriebene Schleimhautulzerationen. Die Bullawandung ist hier arrodiert, zahlreiche erweiterte Knochenmarkräume sind benachbart.
Das operativ eingebrachte Gewebsstück konnte in 4 Fällen histologisch dokumentiert werden. Es ist rundzellig durchsetzt, teilweise mit mehrkernigen Riesenzellen. Vereinzelte Kapillarsprossen sind nachweisbar.

c) Mikroskopische Veränderungen 6 Wochen nach Verlegung des tympanalen Tubenostiums

Die Gehörgangshaut zeigt bei 3 Tieren eine massive Epithelproliferation in Form von tiefen, dichtgelagerten Zapfen. Die Oberfläche ist faltig. Das subepidermale Bindegewebe zeigt vor allem in der Nähe der Cholesteatomperlen, die bei diesen Präparaten zu finden sind Rundzellinfiltrate. Bei 3 Tieren ist das Gehörgangslumen mit Hornmassen und Detritus verlegt.

Bei den übrigen 5 Tieren scheint die Epithel- und Bindegewebsreaktion weitgehend abgeklungen zu sein. Das Bild ähnelt dem der nichtoperierten Kontrollgruppe.
Die Pars tensa des Trommelfelles ist bei 6 Tieren normal dünn, jedoch leicht gewellt. Bei Tier 49 ist sie defekt.

Der Shrapnellbereich und die laterale Atticwand sind bei allen Tieren massiv verbreitert. Die Schleimhautseite ist bei 5 Tieren tief eingezogen, so daß es sich beinahe dem Hammerhals und -kopf anlegt. Riesige Cholesteatomperlen liegen bei allen 8 Tieren in dem lockeren Bindegewebe zwischen den Epithelblättern. Lange Epithelzapfen der Epidermis reichen bis nahe an die Mittelohrschleimhaut heran. Der Gefäßreichtum im Bindegewebe ist fast angiomartig.

Die Epidermis über der lateralen Atticwand zeigt bei allen Tieren eine besonders heftige Proliferationsreaktion. Bei Tier 78 schiebt sich ein breiter Epithelzapfen durch einen Knochendefekt der lateralen Atticwand, unterminiert die Recessusschleimhaut und drängt diese in das Recessuslumen vor. Die weiteren Schnitte zeigen die beginnende Hohlraum-

bildung, die Ansammlung von Hornlamellen und schließlich das epitympanale Cholesteatom in seiner vollen Größe. Eine zweite Cholesteatomperle drängt das Trommelfell oberhalb des Hammergriffansatzes hernienartig ins Mesotympanon vor. (Abb. 3 und 4)
Die Recessusschleimhaut ist bei 5 Tieren hyperplastisch verdickt. Die Epithelschicht ist kubisch, ein- und mehrschichtig. Bei Tier 44 hängt ein Schleimhautpolyp pendelartig im Mesotympanon.
Die Bullaschleimhaut ist in 5 Fällen hyperplastisch verändert. Auffallend ist vor allem die gute Vaskularisation der verbreiterten Bindegewebsschicht und die enormen Gefäßlumina. Vereinzelt findet man auch extravasale Erythrozytenansammlungen.
Bei 2 Tieren ist die Schleimhaut mit Rundzellen infiltriert.

Das tympanale Tubenostium wurde bei allen 8 Tieren histologisch dargestellt. Der Verschluß konnte in 4 Fällen histologisch dokumentiert werden.
Das eingebrachte Muskelstückchen wird von der Ostiumschleimhaut überwuchert, von Rundzellen und Kapillarsprossen durchsetzt.

d) Mikroskopische Veränderungen 8 Wochen nach Verlegung des tympanalen Tubenostiums

Bei 7 von den 8 operierten Tieren ist die Gehörgangshaut nicht mehr verbreitert. Ein dünnes, mehrschichtiges Epithel liegt dem fibrillären Bindegewebe auf. Kurze Epithelzapfen finden sich nur noch am vorderen Gehörgangstrommelfellwinkel. Bei einem Tier zeigt das Epithel noch eine leichte Proliferation. Kleine intraepithelial gelegene Cholesteatomperlen weisen noch 3 Tiere auf.
Die Pars tensa des Trommelfelles ist bei allen Tieren unauffällig.
Im Shrapnellbereich findet sich bei 6 Tieren lockeres Bindegewebe zwischen Gehörgangsepidermis und Schleimhautepithel. Die Vaskularisation ist nicht so ausgeprägt wie

bei den Tieren der vorausgegangenen Gruppen. Bei 4 Tieren finden sich noch Cholesteatomperlen. Die Epithelzapfenbildung ist hier, wie über der knöchernen Atticwand noch auffallend deutlich. Eine Arrosion dieser Knochenspange ist in 4 Fällen nachweisbar. Die Schleimhaut des Recessus epitympanicus und der Bulla ist in 2 Fällen noch hyperplastisch verdickt. Entzündliche Veränderungen sind nicht nachweisbar. Um die Gehörknöchelchen und im Lumen findet man bei 4 Tieren noch Spuren von Transsudat. Die Schleimhaut der Gehörknöchelchen ist immer unauffällig.

Das tympanale Tubenostium wurde bei allen 8 Tieren histologisch dargestellt, in 4 Fällen mit dem Verschluß. Das implantierte Gewebestückchen ist vom respiratorischen Epithel überwuchert und durchsetzt mit Rundzellen, mehrkernigen Riesenzellen und Kapillarsprossen.

VI. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Wie aus den histologischen Präparaten und zusammengefaßt aus der Tabelle hervorgeht, hat der operative Eingriff im äußeren Gehörgang zu einer zunächst heftigen Reaktion der Gehörgangshaut geführt. Sie ist bei den Tieren der ersten Gruppe (2 Wochen) massiv verbreitert und entzündet. Die Verbreiterung ist anfangs sowohl vom proliferierenden Plattenepithel, als auch von der aufgelockerten und von unterschiedlich dichtstehenden Rundzellen infiltrierten Submucosa verursacht. Nach 4 Wochen bildete bei den Tieren mit anhaltender Plattenepithelproliferation die Submucosa nur noch einen dünnen Saum zwischen den dichtstehenden, langen Epithelleisten und der knöchernen Gehörgangswand. Die Cholesteatomperlen lagen teils intra-, teils subepidermal und zeigten typisch konzentrisch angeordnete Hornlamellen. In der Nähe der Cholesteatomperlen war das Bindegewebe meist gefäßreicher und rundzellig infiltriert. Die Cholesteatomperlen traten auffallend häufig am Übergang vom knorpeligen zum knöchernen Gehörgang auf. Dies scheint verständlich, da hier durch die operative Eröffnung des Gehörganges ein relativ heftiger, lokaler Reiz gesetzt worden war.

Die Veränderungen der Gehörgangshaut normalisieren sich mit zunehmender Versuchsdauer. Nach 4 Wochen ist sie nur noch bei jedem zweiten Versuchstier verbreitert, nach 8 Wochen bei allen Tieren wieder normal dick. Auch die Cholesteatome nehmen in der Größe und Anzahl mit der Zeit wieder ab. So finden sich nach 8 Wochen nur noch bei 3 Tieren kleine Cholesteatomperlen.
Nahezu unauffällig sind die Befunde an der Pars tensa des Trommelfelles. Sie zeigt sich in der Regel fadenförmig dünn und gewellt. Es scheint sehr wahrscheinlich, daß das Trommelfell in vivo sehr viel stärker eingezogen war, als dies im histologischen Präparat zum Ausdruck kommt.
Bei jeweils 2 Tieren der Gruppen mit 4 und 6-wöchiger Versuchsdauer ist die Pars tensa verdickt. Die zwischen den

Epithelblättern gelegene Bindegewebsschicht ist aufgelockert und mit Rundzellen durchsetzt. Sie zeigen eine entzündliche Veränderung im Sinne einer Myringitis. Bei den beiden Tieren der 4-Wochen-Gruppe weist das Trommelfell zusätzlich einen Defekt auf. Alle Tiere mit verdicktem Trommelfell lassen eine Mitreaktion der Mittelohrschleimhaut, eine Otitis media erkennen. In einem Fall lag eine katarrhalische Otitis media mit einem zähflüssigen Paukenerguß vor.
Eine progrediente Reaktion während 6-wöchiger Versuchsdauer zeigt der epitympanale Trommelfellabschnitt, der Shrapnellbereich. So verbreitert sich zunächst die zwischen Gehörgangsepidermis und Schleimhautepithel gelegene Bindegewebsschicht. Die Mittelohrschleimhaut wölbt sich tief in den Prussak'schen Raum, verklebt aber nie mit dem Hammer. Die Epidermis braucht infolge der zunehmenden Bindegewebsschicht der Einsenkung nur mäßig zu folgen. So erklärt sich zum Teil die geringe Anzahl von epitympanalen Trommelfellretraktionen - 6 Fälle laut Tabelle.
Der Gefäßreichtum dieses lockeren Bindegewebes ist auffallend, in manchen Fällen beinahe angiomartig. Lange Plattenepitholverbände dringen in das Granulationsgewebe vor. Von der lateralen Atticwand ausgehend ziehen die Epithelstränge häufig nicht senkrecht in die Tiefe, sondern schräg zur knöchernen Wand in Richtung auf den Shrapnellbereich.

Die Epithelzellen scheinen zum Teil verwirbelt, im Zentrum der Zapfen aufgelockert. Bei den Tieren mit 4-wöchiger Versuchsdauer finden sich in 3 Fällen Cholesteatomperlen zwischen den Epithelsträngen. Bei einem Tier ist das Cholesteatom, die hyperplastische Schleimhaut des Recessus epitympanicus unterminierend, in diesen vorgedrungen.

Nach 6-wöchiger Versuchsdauer ist bei allen Tieren der gesamte Shrapnellbereich mit wenigen riesigen Cholesteatomperlen ausgefüllt. Zwischen den Perlen mit charakteristisch konzentrisch angeordneten Hornlamellen befindet sich nur noch spärlich Bindegewebe und wenige Rundzellen.

In den allermeisten Fällen reagierte die Mittelohrschleimhaut auf die Ventilationsstörung mit einer hyperplastischen Verdickung. Das gewöhnlich einreihige flache Epithel wird mehrschichtig und kubisch bis hochprismatisch. Die Submucosa verbreitert sich, erscheint ödematös gequollen, weitmaschig und kollagenfaserarm. Die Blutgefäße sind weitgestellt und häufig prall mit Erythrozyten gefüllt. Es finden sich auch extravasale Erythrozytenansammlungen. Nur in einer Bulla findet sich überwiegend respiratorisches Epithel. Ansonsten waren Flimmerepithel und Becherzellen stets auf den Bereich des Tubenostiums beschränkt.
Das hier implantierte Muskelgewebe wird im Laufe der Versuchsdauer vom ortsständigen Epithel überwuchert, von Rundzellen, mehrkernigen Riesenzellen und Kapillarsprossen durchsetzt, also organisiert.
Das Tierexperiment zeigt zusammengefaßt folgende Ergebnisse:

1. Der operative Eingriff führte zu einer heftigen Reaktion der äußeren Gehörgangshaut: Entzündung und Cholesteatombildung. Nach zwei Wochen klingt die Reaktion kontinuierlich und rasch ab.
2. Die Pars tensa des Trommelfelles bleibt praktisch reaktionslos.
3. Im Shrapnellbereich zeigt sich bis zur 6. Woche ein progredienter Prozeß. Die Shrapnellmembran verbreitert sich und wird retrahiert. In das auftretende lockere Bindegewebe sprossen Epithelzapfen. Es bilden sich Cholesteatome zunehmender Größe, die die Mittelohrschleimhaut verdrängen und sich in charakteristischer Weise ins Mittelohr einsenken.
4. Die Bullaschleimhaut wird in Folge der Ventilationsstörung, bedingt durch das implantierte autologe Gewebe, hyperplastisch.

Veränderungen am Kaninchenohr nach Verlegung des tympanlen Tubenostiums

Zeitraum:	2 Wo.	4 Wo.	6 Wo.	8 Wo.
Anzahl der Tiere:	n=6	n=7	n=8	n=8
Verbreiterung d. Gehörgangshaut	6	4	3	1
Gehörgangscholesteatome	5	4	3	3
Verbreiterung d. Shrapnellbereichs:	5	5	8	6
Cholest. im Shrapnellbereich	2	3	8	4
Verbreiterung d. Trommelfelles (Pars tensa):	-	2	2	-
defekt:	-	2	-	-
Cholesteatom:	-	1	1	-
Trommelfell Retraktion (epitympanal):	1	2	2	1
Recessus Schleimhaut hyperplastisch:	5	4	5	2
entzündet:	-	2	2	1
Cholesteatom i. Recessus:	-	1	1	1
Bulla- Schleimhaut hyperplastisch:	5	6	7	2
entzündet:	1	2	2	1
Tubenostium dargestellt:	4	5	8	8
verlegt:	3	4	4	4

VII. BILDTEIL

Abb. 1:

Tier 95; Präp. 27; Verg. 2,5 x ; HE
2 Wochen nach Tubenverlegung
Im Gehörgang findet sich Detritus. Die Epidermis ist verdickt. Der epitympanale Trommelfellanteil zeigt eine deutliche Retraktion. Die verbreiterte subepidermale Bindegewebsschicht weist zahlreiche weitgestellte Blutgefäße auf. Die Knochenspange der lateralen Atticwand ist arrodiert, die Recessusschleimhaut hyperplastisch.

Abb. 2:

Tier 44; Präp. 21; Vergr. 2,5 x ; HE
6 Wochen nach Tubenverlegung
Mehrere Cholesteatomperlen mit charakteristisch angeordneten Hornlamellen liegen in einer verbreiterten, mit zahlreichen Rundzellen infiltrierten Bindegewebsschicht.

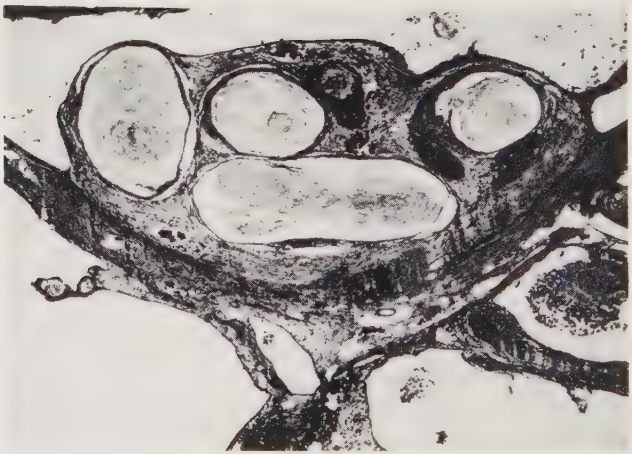


Abb. 3:

Tier 78; Präp. 30; Vergr. 2,5 x ; HE
6 Wochen nach Tubenverlegung
Ein mächtiges Cholesteatom füllt den Recessus epitympanicus aus. Deutlich erkennbar ist die noch verbreiterte Epidermis der Gehörgangshaut.

Abb. 4:

Tier 78; Präp. 18; Vergr. 1,25 x ; HE
6 Wochen nach Tubenverlegung
Das Bild zeigt die Ausdehnung des Cholesteatoms ins Mesotympanon. Die Mittelohrschleimhaut ist intakt, die Pars tensa des Trommelfelles verdickt; Gehörgangsepidermis mit langen Epithelzapfen.

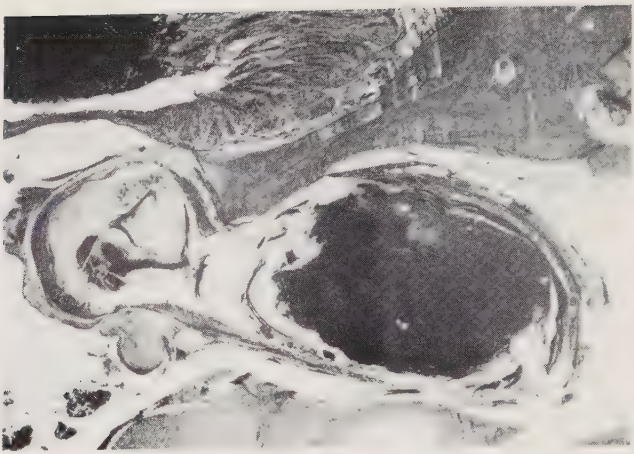


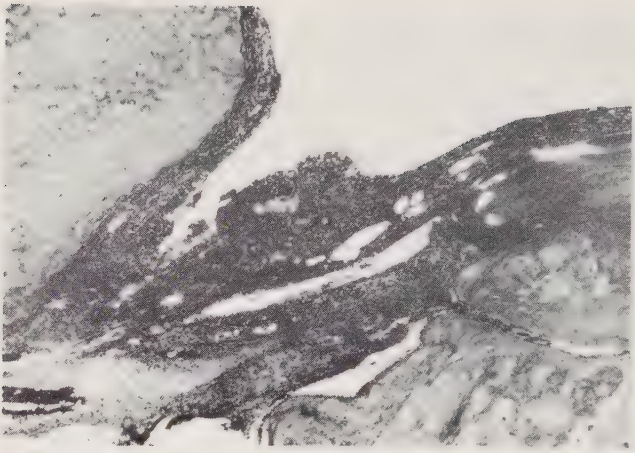
Abb. 5

Tier 78; Präp. 18; Vergr. 2,5 x ; HE
6 Wochen nach Tubenverlegung
Oben im Bild ist noch die verdickte Mittelohrschleimhaut zu erkennen. Die trichterhörmige Einziehung des Tubenostiums ist mit respiratorischem Epithel ausgekleidet, das eingebrachte Gewebsstückchen von diesem teilweise überwuchert. Das autologe Gewebsstückchen wird durchsetzt von mehrkernigen Riesenzellen und Kapillarsprossen.

Abb. 6

Tier 43; Präp. 24; Vergr. 2,5 x ; HE
8 Wochen nach Tubenverlegung
Epitympanale Retraktion

Die Anfertigung und Auswahl der Bilder erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. E. STEINBACH und Dr. H. HEUMANN



VIII. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollte die Bedeutung einer Mittelohrventilationsstörung, bzw. eines Tubenverschlusses für die Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms im Tierexperiment geklärt werden.

Im Gegensatz zu den bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen zur Cholesteatomgenese wurden in diesem Fall keinerlei hautreizende Substanzen in den äußeren Gehörgang bzw. in das Mittelohr gebracht. Das in das tympanale Tubenostium implantierte Muskelgewebe war autologes Gewebe. Lediglich in Form des operativen Eingriffes wurde ein einmaliger Reiz gesetzt.

Bei den vorausgegangenen Arbeiten wurde der Tubenverschluß durch Manipulationen am epipharyngealen Tubenostium verursacht durch Verbolzung, Verätzung mit Säuren, Verschorfung mittels Thermokauter etc.. Im Gegensatz hierzu wurde bei unseren Tieren auf transtympanalem Wege die Tuba Eustachii verlegt.

Als Folge einer Tubenverlegung und des damit ausbleibenden Druckausgleiches in den Mittelohrräumen entsteht in zunehmendem Maße ein Unterdruck. Physikalisch erklärt sich dies dadurch, daß das Gasgemisch in den Mittelohrräumen, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid sich mit den gleichen Gasen im Gewebe auseinandersetzt. Ein Ausgleich des Partialdruckes "Gasgemisch-Mittelohrräume" und "Gasgemisch-Gewebe" wird zu erreichen versucht. Der Partialdruck der im Mittelohr befindlichen Gase ist mit Ausnahme des Kohlendioxids höher als der im Gewebe. Es diffundiert somit ständig Stickstoff und Sauerstoff ins Gewebe hinein. Der durch Abnahme der Gasgesamtmenge in den Mittelohrräumen entstehende Unterdruck wirkt auf die elastischen Membranen des Mittelohres, Trommelfell, rundes und ovales Fenster und die Schleimhaut. Ist die Elastizität des Trommelfelles und der anderen beweglichen Membranen erschöpft, so wirkt der Unterdruck auf das Mucoperiost und es wird Flüssigkeit an die Oberfläche gesaugt. Es kommt zu einer Ruptur der epithelialen Kittleisten und Flüssigkeit des

subepithelialen Raumes, bestehend aus Extrazellulärflüssigkeit, Transsudat bzw. Exsudat strömt in das Lumen der Paukenhöhle (ARNOLD 1972, FELDMANN 1973).

Folgende morphologische Veränderungen am Mittelohr der operierten Tiere deuten auf einen vorhandenen Unterdruck bzw. eine Ventilationsstörung hin:

1) Verbreiterung und ödematöse Quellung des submucösen Raumes,
2) Gefäßweitstellung, sowie Austritt von Erythrozyten in die Submucosa,
3) Ergußmedium im Lumen der Paukenhöhle (eitrig und leimartig,
4) Retraktion des Trommelfelles, vor allem in der Pars flaccida.

Ob ein hermetischer Verschluß der Tube durch die Implantation des autologen Gewebes erreicht wurde, erscheint schwer zu beurteilen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der in der Literaturübersicht erwähnten Autoren (ARNOLD, PROUD: zähflüssiger Erguß, CLAUS: eitrige Otitis media) ist ein vollständiger Verschluß bei 3 Tieren anzunehmen. Bei den übrigen Kaninchen lassen die Ergebnisse auf eine Ventilationsstörung schließen.
Die zeitlich versetzte Häufigkeit der auftretenden Cholesteatome im Gehörgang und in der Pars flaccida zeigt, daß für die Shrapnellcholesteatome neben der postoperativen Entzündung ein weiterer pathogener Faktor vorhanden war: die Folgen der Ventilationsstörung auf die Mittelohrschleimhaut, insbesondere im Bereich der Pars flaccida.

Die Ergebnisse, der an der Tübinger Hals- Nasen- Ohrenklinik durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen zur Pathogenese des Cholesteatoms, heben die Bedeutung des hinten oben gelegenen Gehörgangstrommelfellanteils hervor.

So konnten BAYER und GRÜNINGER in diesem Trommelfellabschnitt nach Irritation des Gewebes mit Substanzen, wie z. B. Marbagelan, Histoacryl und Talkum, in 50% der Fälle Cholesteatome nachweisen.

HOLLAND reizte mit den gleichen Substanzen den vorne unten gelegenen Trommelfellgehörgangsabschnitt, und er stellte fest, daß die Irritation der Epidermis hier zu keinen vergleichbaren Veränderungen führte.
In den Untersuchungen von BAYER, GRÜNINGER und HOLLAND waren die Veränderungen jeweils 8 Wochen nach Versuchsbeginn am deutlichsten ausgeprägt. Bei der vorliegenden Arbeit zeigen die pathologischen Veränderungen in der Pars flaccida bis zur 6. Woche eine deutliche Progredienz. In den darauffolgenden Wochen nehmen sie deutlich ab. Dieses Phänomen läßt sich durch die Annahme erklären, daß durch energisches Kopfschütteln der Tiere, z. B. beim Niesen, das implantierte Gewebstückchen gelockert und schließlich gar herausgeschleudert wurde. Das enorme Heilungsvermögen, wie es sich bei Tierexperimenten immer wieder gezeigt hat (STEINBACH), führt zu einer Normalisierung der Gewebsstrukturen.

Aus den tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, daß die Genese des Mittelohrcholesteatoms immer durch Einwanderung des Gehörgangsepithels stattfindet. Voraus geht diesem Prozeß eine Bindegewebs- und Gefäßvermehrung in der Pars flaccida. LINK und KAUFMANN haben auf die Bedeutung der Gefäße für die Cholesteatomgenese bereits hingewiesen. Für LANGE und ALBRECHT kommt dem subepithelialen Bindegewebe eine besondere Bedeutung zu. SCHWARZ sieht in der verbreiterten Zwischenschicht einen zusätzlichen "Nährboden" für die proliferierenden Epithelzapfen.

Eine Ergänzung zu dem Ergebnis der vorausgegangenen Tierexperimenten liefert die vorliegende Arbeit insofern, als sie die klinisch beobachtete Bedeutung der Tubenfunktionsstörung für die Cholesteatomgenese im Tierexperiment bestätigt.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung einer Tubenverlegung für die Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms untersucht.
Zu diesem Zweck wurde 29 Kaninchen auf transtympanalem Wege mit autologem Gewebe das tympanale Tubenostium verlegt. Die Tiere wurden nach 2, 4, 6 und 8-wöchiger Dauer getötet.
Bei der Auswertung der histologischen Präparate zeigte sich im Shrapnellbereich bis zur 6. Woche ein progredienter Prozeß. Die Bindegewebsschicht zwischen den Epithelien verbreiterte sich. Epithelzapfen der Gehörgangshaut drangen in dieses Gewebe ein. Es bildeten sich Cholesteatome, die sich in charakteristischer Weise in das Mittelohr einsenkten.

Die gefundenen Ergebnisse wurden diskutiert.

X. LITERATURVERZEICHNIS

ALBRECHT, W. : Zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms.
Acta oto-laryng. Stockholm, 15
375 - 378 (1931)

ALBRECHT, W. : Über Konstitutionsprobleme in der Pathogenese der HNO-Krankheiten.
Zschr. HNO-Heilk. 29 71 - 88 (1931)

ALBRECHT, W. : Zur Cholesteatomgenese.
Zschr. HNO-Heilk. 32 517 - 526 (1933)

ALBRECHT, W. : Die Bedeutung des lockeren Bindegewebes für die Entstehung des Cholesteatoms.
Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 157
341 - 351 (1951)

ALTMANN, F. : Zur Pathogenese der Cholesteatome des Recessus tympanicus.
Mschr. Ohren-Hk., Wien 68

ARNOLD, W. u. VOSTEEN, K.-H. : Die Reaktion der Mittelohrschleimhaut bei Tubenverschluß.
Acta oto-laryng. Stockholm, Suppl.
330, 48 (1975)

BAYER, J. : Über den Einfluß der experimentellen Otitis externa auf die Entstehung des Cholesteatoms.
Inaug. Diss. Tübingen 1976

BECK, K. : Über Mittelohrveränderungen bei experimenteller Läsion der Tube.
Zschr. für Ohrenheilk. 78 (1912/20) 88

BERBERICH, J. : Das Mittelohrcholesteatom, Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen.
Passow - Schaefer's Beitr. 26
1 - 94 (1928)

BERBERICH, J. : Das Mittelohrcholesteatom.
Passow - Schaefer's Beitr. 27
1 - 91 (1929)

BEZOLD, F. : Cholesteatom, Perforation der Membrana flaccida Shrapnelli und Tubenverschluß - eine ätiolog. Studie.
Zschr. für Ohrenheilk. 20 5 - 28 (1890)

BEZOLD, F. : Über das Cholesteatom des Mittelohres, klin. und therap. Teil.
Zschr. für Ohrenheilk. 21 252 - 271 (1891)

BOSTROEM, : zit. nach R. HERRMANN (1959)

CLAUS, G. : Experimentelle Studien über den Verschluß der Tuba Eustachii beim Hunde.
Zschr. HNO-Heilk. 26 (1930) 143 - 174

DAY, M.K. : Das Verhalten der hinteren oberen Gehörgangsepidermis bei randständigen Perforationen.
HNO-Wegweiser 2 281 - 283 (1950/51)

DÖDERLEIN, W. : Histologische Studien über Cholesteatombildung.
Zschr. HNO-Heilk. 26 521 - 536 (1930)

EIGLER, G. : Über die Morphogenese des Mittelohrcholesteatoms.
HNO-Beiheft 1 436 - 443 (1949)

EIGLER, G. : Das Mittelohrcholesteatom als ontogenetisches Problem.
Arch. HNO-Heilk. 156 557 - 559 (1949)

EIGLER, G. : Das Verhalten der hinteren oberen Gehörgangswand bei randständigen Perforationen.
HNO-Beiheft 2 281 - 283 (1950/51)

EITEL, H. : Das primäre Cholesteatom.
Inaug. Diss. Tübingen 1961

ERDHEIM, J. : Über Schädelcholesteatome.
Zschr. für Ohrenheilk. 49 281 - 295 (1905)

FELDMANN, H. : Physiologie und Pathophysiologie der Mittelohrventilation.
Zschr. Laryng. Otol. Rhinol. 52
a) 471 - 485 b) 555 - 572 (1973)

FERNANDEZ, C. u. LINDSAY, J.R. : Aural cholesteatome. Experimental observations.
Laryngoscope 70 1119 - 1124 (1960)

FLEISCHER, K. : Die Entwicklungsgeschichte der Shrapnell'schen Membran. Untersuchungen im Hinblick auf die Genese des Mittelohrcholesteatoms.
Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 164 434 - 454 (1953)

FLEISCHER, K. : Zur Genese des Mittelohrcholesteatoms.
HNO-Beiheft 4 28 - 29 (1953)

GRUBER, : zit. nach R. HERRMANN (1959)

GRÜNINGER, G. : Über den Einfluss von Reizsubstanzen auf das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs und des Trommelfells beim Kaninchen.
Inaug. Diss. Tübingen 1975

HABERMANN, J. : Zur Entstehung des Cholesteatoms des Mittelohrs.
Arch. Ohr-Hals-Kehlkopf-Heilk. 27
42 - 51 (1889)

HABERMANN, J. : Zur Pathologie der chron. Mittelohrentzündung und des Cholesteatoms des äußeren Gehörganges.
Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 50
231 - 251 (1900)

HERRMANN ,R. : Klinische, histologische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des secundären Mittelohrcholesteatoms.
Habil.-schrift Tübingen 1959

HESSE, W. : Zur Diff. Diagnose der wahren und falschen Ohrcholesteatome.
HNO-Wegweiser 3 32 (1952)

HOLLAND, H.-J. : Zur experimentellen Erzeugung von Cholesteatomen am vorderen Gehörgangstrommelfellwinkel.
Inaug. Diss. Tübingen 1978

HOLMGREN, L. : Experimental tubal occlusion.
Acta oto-laryngol. 28 587 - 592 (1940)

HOLMGREN, L. : Tubar occlusion, an answer to N. Rh. Blegrad.
Acta oto-laryngol. 29 313 - 315 (1941)

HOSHIYA, H. : Experimentelle Studien über die Komplikationen des Mittelohrcholesteatoms. Mittl. med. Akad. Kioto 14 1299 (1935)

KAUFMANN, L. : Experimentelle Erzeugung von Cholesteatomen. Berliner med. Zschr. 10 52 (1959)

KÜSTER, : zit. nach R. HERRMANN (1959)

KUHN, K. : Zur Cholesteatomfrage. Arch. F. Ohrenheilk. 26 63 - 72 (1888)

KUHN, K. : Das Cholesteatom des Ohres. Zschr. für Ohrenheilk. 21 231 - 250 (1891)

LANGE, W. : Über die Entstehung der Mittelohrcholesteatome. Zschr. HNO-Heilk. 11 250 - 261 (1925)

LANGE, W. : Tiefeingezogene Membrana flaccida und Cholesteatom. Zschr. HNO-Heilk. 30 575 - 582 (1932)

LANGE, W. : Zur Frage der Cholesteatomentstehung. Beiheft z. Zschr. HNO-Heilk. 2 314 (1951)

LANGE, W. : Ist das Cholesteatom ein Tumor? Beiheft z. Zschr. HNO-Heilk. 2 337 - 349 (1951)

LAUTENSCHLÄGER, A. : Epithelperle und Cholesteatom. Zschr. HNO-Heilk. 21 314 - 322 (1928)

LINK, A. : Das Cholesteatom des Schläfenbeins. Bergmann, Wiesbaden (1914)

LINK, R. : Zur Morphogenese des knöchernen Gehörganges (Ihre Bedeutung für die Entstehung eines Cholesteatoms).
Zbl. HNO-Heilk. 44 7 (1952)

LINK, R. : Die Bedeutung des Cutisstreifen bei der Entwicklung eines Mittelohrcholesteatoms.
Acta oto-laryng. Stockholm 49
411 - 420 (1958)

LUCAE, A. : zit. nach R. HERRMANN (1959)

MANASSE, P. : Handbuch der pathologischen Anatomie des menschlichen Ohres.
Verlag J.F. Bergmann, Wiesbaden 1917

MAYER, O. : Über die Entstehung des Cholesteatoms des äußeren Gehörganges.
HNO-Arzt 29 283 - 302 (1938)

MAYER, O. : Entstehung der Atticcholesteatome.
Acta oto-laryng., Stockholm 14
242 - 248 (1930)

MEYER, M. : Über Entstehung, knochenzerstörende Wirkung und theoretische Einordnung des sek. Cholesteatoms und über seinen Einfluss auf die Pneumatisation des Warzenfortsatzes.
Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 139
127 - 149 (1935)

MIKULICZ, : zit. nach R. HERRMANN (1959)

MORPUGO, E. : Ein Beitrag zur Pathologie und Theorie der Perforation der Membrana Shrapnelli. Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 19 264 - 287 (1883)

NIENHUIS, J.H. : Beitrag zur Kenntnis über das Entstehen des Mittelohrcholesteatoms. Eine Beobachtung beim Kaninchen. Zschr. HNO-Heilk. 19 186 - 194 (1927)

NOGUCHI, M. : Experimentelle Studien über Cholesteatome des Ohres. II. Mitt.: Versuch von Autotransplantation des Epithels des äußeren Gehörganges in die Paukenhöhle. Ausz. Z. Otol. usw. 42 (Tokyo) dt. Zus.-fassung 90 (1936)

OHTA, T. : Production of epithelioma in the outer auditory canal of rabbits by 3, 4 Benzpyrene. Zschr. Otol. Tokyo 46 107 (1940)

OLTERSDORF, U. : Das Gehörgangscholesteatom und seine Deutung. Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 169 420 - 426 (1956)

OPPIKOFER, E. : Mikrosk. Befunde beim Mittelohrcholesteatom. Zschr. HNO-Heilk. 24 432 - 444 (1929)

POLITZER, A. : Lehrbuch der Ohrenheilkunde. Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1901

PROUD, G. O. u. HIROSHI, O. : Effects of Eustachian tube ligation. Ann otol Rhinol Laryngol 79 30 - 33 (1970)

RÜEDI, L. : Zur Klinik und Therapie der Mittelohrcholesteatome. Schweiz. med. Wschr. 19 411 (1934)

RÜEDI, L. : Cholesteatom a formation in the middle ear in animal experiments. Acta oto-rhino-laryng. Stockholm 50 233 - 242 (1959)

RÜEDI, L. : Pathogenese des Cholesteatoms. Pract. oto-rhino-laryng. Basel 33 291 (1971)

RUTTIN, E. : Zur Pathologie des Cholesteatoms. Zschr. HNO-Heilk. 10 59 - 80 (1924)

RUTTIN, E. : Cholesteatom und akute Otitis. Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 120 125 - 132 (1929)

SADÉ, J. u. CARR, u. SENTURIA, B.H. : Middle ear effusions produced experimentally in dogs. Ann Otol Rhinol Laryngol 68 1017 - 1027 (1959)

SCHRAMM, U. : Die formale und kausale Genese des Gehörgangscholesteatoms. Inaug. Diss. Tübingen (1960)

SCHOETZ, J. : Cholesteatom und Adhäsivprozess. Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 82 293 - 298 (1910)

SCHROER, R. : Entwicklungsgeschichtliche und experimentelle Untersuchungen zur Genese des Mittelohrcholesteatoms. Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 170 265 - 426 (1957)

SCHRÖER, R. : Besonderheiten bei der experimentellen Cholesteatomerzeugung. HNO-Wegweiser 6 116 - 122 (1957)

SCHWARZ, M. : Die Einsenkung d. Shrapnellmembran und ihre klinische Bedeutung. Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 131 16 - 22 (1932)

SCHWARZ, M. : Die Konstitution der Schleimhaut. Zschr. HNO-Heilk. 40 333 - 358 (1937)

SCHWARZ, M. : Das Cholesteatom. Zschr. Laryng.-Rhin., Otologie und ihre Grenzgebiete 41 83 - 98 (1962)

SCHWARZ, M. : Entstehungs- und Verlaufsformen des Mittelohrcholesteatoms. Zschr. Laryng., Rhin., Otologie und ihre Grenzgebiete 41 518 - 528 (1962)

SCHWARZ, M. : Das Cholesteatom. Zschr. Laryng., Rhin., Otologie 41 83 - 98 (1962)

STEINBACH, E. : Tierexperimentelle Untersuchungen zur Erzeugung von Cholesteatomen. Laryng. Rhinol. 57 (1978) 724

STEINBACH, E. : Experimental Studies on Cholesteatoma Formation. Acta Oto-Rhino-Laryng. Belg. 34 (1980) 56

STEINBACH, E.
GRÜNINGER, G. : Experimental Production of Cholesteatoma in Rabbits by Using Non-Irritants (Skin Tolerants). J. Laryngol. Otol. 94 (1980) 269

STEINBACH, E. : Experimental Studies on Cholesteatoma Formation. Second International Conference on Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Tel Aviv 1981

STEINBACH, E. : Die Pathogenese des Cholesteatoms. Arch. Otorhinolaryngol. 231 (1981) 574

STEURER, O. : Zur Frage der Pneumatisation des Warzenfortsatzes. Zschr. HNO-Heilk. 29 113 - 121 (1931)

STEURER, O. : Cholesteatomentstehung nach Antrotomie. Zschr. HNO-Heilk. 34 316 - 325 (1933)

STEURER, O. : Über das Cholesteatom des Mittelohres. Beih. z. Zschr. HNO- Heilk. 3 219 - 220 (1952)

TADAKI, Y. : Über den Einfluß des in den Mittelohrraum eingespritzten Steinkohlenteers auf das Gehörorgan der Kaninchen. Mitt. med. Akad. Kioto 6 188 - 194 (1932) dt. Zus.-fassung 378 - 382 (1932)

v. TRÖLTSCH, : zit. nach R. HERRMANN (1959)

TUMARKIN, A. : Attic cholesteatosis. I. Laryng. a Otol. 72 610 - 617 (1958)

ULRICH, K. : Zwei Beiträge zur Genese des Mittelohrcholesteatoms. Zschr. für Ohrenheilk. 75 159 - 167 (1917)

VOGEL, K. : Kuppelraumcholesteatom bei intaktem Trommelfell.
Beih. z. Zschr. HNO-Heilk. 2
263 - 268 (1950)

WITTMAACK, K. : Kritische Bemerkungen zu der Arbeit: Das Mittelohrcholesteatom. (J. Berberich) Passow-Schaefer's Beitrag, Anat. Ohr., Berlin 27 1 - 5 (1929)

WITTMAACK, K. : Wie entsteht ein genuines Cholesteatom?
Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk. 137
306 - 332 (1933)

ZECHNER, G. : Reaktionsformen der Mittelohrschleimhaut.
Acta Otolaryngol. 81 178 - 184 (1976)

ZECHNER, G. : Der Zustand d. Ohrtrompete und dessen Einfluß auf das Mittelohr.
Acta Otolaryngol. 87 353 - 361 (1979)

Herrn Professor Dr. med. E. Steinbach danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Anregungen zur Ausführung der Arbeit.

Herrn Dr. med. H. Heumann danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Köpschall danke ich für die technische Assistenz.

LEBENSLAUF

Am 12. Mai 1952 wurde ich, Fridolin Koneberg, als drittes Kind des Bäckermeisters Fridolin Koneberg und seiner Ehefrau Paula, geb. Hummel, in Leutkirch im Allgäu geboren.

Von 1959 - 1964 Grundschule der Gemeinde Hofs bei Leutkirch.
Von 1964 - 1967 math.-natw. Gymnasium in Illertissen.
Von 1967 - 1973 math.-natw. Gymnasium in Leutkirch.
Abitur bestanden am 26.6.1973.

Ab Wintersemester 1974 Studium der Volkswirtschaft an der Universität Konstanz.

Ab Sommersemester 1975 Studium der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen.

Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte im März 1976. Zahnärztliche Vorprüfung im Oktober 1977. Staatsexamen am 18. Juni 1980.

Seit dem 1. Februar 1981 arbeite ich in einer Zahnarztpraxis in Herrenberg.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45